心理科学进展 2019, Vol. 27, No. 2, 312–321
Advances in Psychological Science DOI: 10.3724/SP.J.1042.2019.00312

心理韧性及其神经机制：来自非人类动物模型的证据*

刘浩然[1] 张晨风[1] 杨 莉[1,2]

([1]华南师范大学心理学院; [2]华南师范大学脑科学与康复医学研究院, 广州 510631)

摘 要 心理韧性是指个体对不幸、逆境或挫折等压力情形的有效适应。以非人类动物为模型的心理韧性研究一般改称心理韧性为“抗逆力”，本文也将沿用“抗逆力”来区分不同物种的韧性研究。近年来采用非人类动物模型对抗逆力神经机制的探索取得了重要进展，内侧前额叶、海马、奖赏环路等脑区及其投射均参与调控抗逆力的表现，操控其神经环路的影响与所面对的压力形式有关，并且高抗动物拥有特异性适应机制。鉴于人类研究的伦理及实验手段等原因，抗逆力的研究将为人类的韧性研究提供重要参考。

关键词 心理韧性/抗逆力; 压力适应; 奖赏环路; 神经机制

分类号 B845

心理韧性(resilience)，又叫压力韧性(stress resilience)，是指个体对不幸、逆境或挫折等压力情形的有效适应，使个体在压力中也能保持正常的心理和生理机能，远离精神疾病(比如，抑郁症，创伤后应激障碍)的侵袭(Feder, Nestler, & Charney, 2009; Russo, Murrough, Han, Charney, & Nestler, 2012)。在压力下，个体仅仅维持正常的认知以及行为反应，避免严重的负性伤害的心理韧性反应被称为消极韧性(passive resilience)，而除了避免受到伤害之外，个体还获得了新的成长与积极发展，这种韧性反应被称为积极韧性(active resilience) (Russo et al., 2012)。

随着心理韧性研究的侧重点不同，在不同时间、不同地点也被译为心理弹性、韧性、复原力、抗逆力以及压弹(席居哲，左志宏，Wei, 2012; 于肖楠，张建新，2005)，并且以非人类哺乳动物为研究对象的心理韧性研究往往称之为“抗逆力”或“抗挫力”，但译法的万变不离其本质——不同情形的压力源以及对压力积极、有效的适应(Fletcher & Sarkar, 2013)。

收稿日期：2017-11-13
* 国家自然科学基金(31771219)、广州市科技创新基金(201607010320)以及华南师范大学心理学院研究生科研创新基金(hsxly2017005)资助。
通信作者：杨莉, E-mail: yang_li@m.scnu.edu.cn

20世纪70年代，一些经历了磨难却依然成长发育良好的儿童引起了心理学家和精神病学家的关注，研究者对其背后机制的探索开启了心理韧性的研究(Masten, 2001)。早期的心理韧性研究主要关注不同韧性个体所具有的特征差异，主要研究对象是有过苦难生活经历的青少年。20世纪90年代后，研究者已经不再满足于探究不同韧性的不同行为表型，转向理解个体对压力情形的具体适应过程，尤其是对其神经机制的研究成为新的焦点。

心理韧性研究的演变不仅受社会环境改变的影响，更受益于研究技术革新的直接推动，导致新的研究范式不断出现。传统的心理韧性研究主要针对人类，并以问卷调查和访谈为主要研究手段，优点是有助于直接对心理韧性的行为表型进行概括性的描述，并探讨心理韧性与其他行为变量之间的关系，比如心理韧性可以削弱负性生活事件对抑郁的负面影响(朱清 等，2012)；缺点是不同的问卷对心理韧性的构念界定不统一，而且无法探知心理韧性的神经生物学基础。fMRI (functional magnetic resonance imaging)技术为代表的脑成像研究范式被广泛应用后，众多心理学家尝试无创性探索心理韧性的脑机制，逐渐发现右侧中部和上部额叶脑回(frontal gyri)、右侧脑岛(right insula)和前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)等脑区都参与调控高低心理韧性的不同表

现(Burt et al., 2016; Johnson et al., 2014), 但由于fMRI 目前固有的技术瓶颈, 研究者无法在比参与脑区更微观的层面上有效探究其功能活动。得益于心理韧性的非人类动物模型和光遗传等技术的应用, 近年来, 动物模型抗逆力神经环路机制的研究极大地拓展了对心理韧性机制的探索。研究发现内侧前额叶(medial prefrontal cortex, mPFC)、海马(hippocampus)以及腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)−伏隔核(nucleus accumbens, NAc)环路都参与调控抗逆力, 并且这些脑区或神经环路在高抗(resilient)个体和易感(susceptible)个体上功能有所不同。此外也有针对低心理韧性或抗逆力的极端表现形式, 比如抑郁症、焦虑症、PTSD 等压力相关的精神疾病的神经机理研究(Alves et al., 2017; Feder et al., 2009; A. Friedman, 2014)。

回顾国内有关心理韧性或抗逆力的综述, 多是围绕心理韧性的概念界定、影响因素、作用机制及模型的构建展开(刘伟伟, 汪海彬, 李梅, 黄丽, 2017; 马伟娜, 桑标, 洪灵敏, 2008; 于肖楠, 张建新, 2005), 缺乏生理机制上的研究支持。虽然 2009 年以来国外对于“resilience”的综述就已开始依据其脑机制阐述行为表型的变化(Feder et al., 2009), Scott J Russo、Minghu Han 等人从分子水平到脑区整体活动水平介绍了“resilience”的神经生物学机制(Han & Nestler, 2017; Russo et al., 2012), 但鉴于心理韧性研究的快速发展, 有关其神经环路水平以及新的潜在干预靶点的研究, 依然缺乏及时的综述。本文对心理韧性的神经机制, 尤其是可能参与心理韧性调控的神经环路进行了系统阐述, 希望给与相关研究者新的视角和启发。

1　抗逆力的主要非人类动物模型

与调查问卷的研究范式相比, 抗逆力的非人类动物模型范式中对概念的界定比较统一：在压力情形下显示出较少负性反应的动物被认为是高抗个体(Ergang et al., 2015; Feder et al., 2009; Krishnan et al., 2007; Steimer & Driscoll, 2005)。动物模型的应用大大推动了对抗逆力神经机制的认识。2007 年 Krishnan 等人的研究第一次深入到分子层面, 系统性地揭示了高抗动物和易感动物在神经机制上的不同, 以及由此导致的神经元电位、脑区活动和行为表现上的巨大差异(Krishnan et al., 2007)。2014 年 Friedman 等人第一次揭示了不同于易感动物、特异性存在于高抗动物的神经机制(Allyson K. Friedman et al., 2014), 提示高抗神经机制不同于易感神经机制, 改善心理韧性或抗逆力不仅要着力于逆转负性伤害, 更要关注高抗机制本身的培育。在日益增多的抗逆力研究中, 慢性社交挫败压力模型(chronic social defeat stress, CSDS)、慢性温和应激模型(chronic mild stress, CMS)是两种应用较为广泛的抗逆力动物模型。

1.1　CSDS

CSDS 是应用最为广泛的抗逆力动物模型, 借助 CSDS, 2007 年 Krishnan 等人第一次从分子层面阐述抗逆力的机制(Krishnan et al., 2007)。以C57BL/6 小鼠为例, CSDS 主要由 3 个阶段组成, 首先是挑选凶猛的 CD-1 大鼠, 然后使小鼠和大鼠处于同一环境中进行社交互动(由于天性和领地意识, 大鼠会攻击小鼠), 最后利用社交测试、糖水偏好测试(sucrose preference test)检测小鼠是否出现社交躲避(social avoidance)症状(Golden, Covington, Berton, & Russo, 2011), 以区分出高抗和易感两组小鼠进行深入研究。CSDS 的核心是利用来自凶猛大鼠的压力源对小鼠进行压力性刺激, 从而模拟人类遭受巨大社交压力时的情境, 但需要注意的一点是, 大鼠的挑选至关重要, 过于凶猛、易造成小鼠机体损伤的和过于温和、与小鼠和睦相处的大鼠都应该被排除。

通过 CSDS 筛选出的高抗和易感小鼠在脑机制上存在着显著的差异。研究发现, 小鼠 NAc 包含中型多棘神经元(medium spiny neuron), 神经元上分布着密集的多巴胺受体亚型 D1 和 D2, 经受 CSDS 之后, 二者的活动强度显著影响着小鼠的抗逆力表现。增强的 D1 活动有助于小鼠表现出高抗行为, 而使用化学遗传学方法抑制二者的活动将导致小鼠抑郁(Francis et al., 2015)。这项研究说明 CSDS 可以显著影响抗逆力相关的神经机制变化, 而 NAc 上的 D1、D2 受体可能是干预抗逆力的潜在靶点。除了应用于抗逆力的研究外, CSDS 更多地被应用于抑郁情绪及抑郁症的研究。CSDS 可诱发小鼠的焦虑和抑郁状态且能够维持 24 小时以上, 是一个被公认的、区分度良好的抑郁症建模方法(Iñiguez et al., 2014)。

1.2　CMS

CMS 也被称为不可预见性慢性温和应激模型(unpredictable chronic mild stress, UCMS), 源于

20 世纪 80 年代 Paul Willner 及其同事有关临床抑郁症的研究(Hill, Hellemans, Verma, Gorzalka, & Weinberg, 2012)。除了应用于抗逆力研究之外, CMS 也是抑郁症、焦虑症等压力相关疾病的良好建模方法。CMS 的过程是对动物施加多种温和的(不会造成明显的机体组织损伤)、不可预见的压力性刺激, 并且间歇性地持续刺激 10 天~8 周, 最后以旷场测试、高架十字迷宫测试、糖水偏好测试、水迷宫测试等方法测量其抑郁焦虑状态、奖赏行为以及空间记忆学习能力等指标, 将小鼠区分出不同抗逆力水平的组, 以进行下一步研究(Chang & Grace, 2014)。根据不同的研究目的, 可对小鼠施加的刺激包括足底电击、鼠笼倾斜 45°、剥夺水和食物、24 小时照明、每 15 分钟进行光暗环境交替等方式, 并且随机施加, 以确保刺激的不可预见性。

CMS 相对于其他抗逆力范式的优点是可选用的刺激多种多样, 贴合现实, 这也是其被广泛应用于各类研究的原因, 但需要注意的是, 对于啮齿类动物, CMS 的影响可能存在性别差异, 比如 CMS 之后的雄性大鼠呈现出稳定的糖水偏好减弱等抑郁样(depression-like)行为, 但雌性小鼠这些行为表征却并不稳定, 在不同的研究中甚至呈现矛盾的现象, 所以有研究者建议不要将糖水偏好测试的结果作为区分雌性大鼠抗逆力的指标(Franceschelli, Herchick, Thelen, Papadopoulou-Daifoti, & Pitychoutis, 2014)。

1.3 其他模型

CSDS、CMS 之外, 还有许多其他的抗逆力动物模型。比如, 早期生活压力(early life stress)模型中, 使幼年的小鼠与父母短时间的分离, 从而影响小鼠长大后的不同抗逆力水平(Santarelli et al., 2017), 目前的研究对早期生活压力的影响并无定论, 但可以肯定的是, 与父母分离的时间长短以及分离时小鼠的年龄大小对小鼠成长的影响至关重要。习得性无助(learned helplessness, LH)模型, 对动物长时间施加不可躲避的足底电击或其他类似刺激, 将导致一部分动物在能够躲避电击的情况下放弃躲避而承受电击(Berton et al., 2007; Brachman et al., 2016), 相应的那些始终积极应对电击的动物就是高抗组, 值得注意的是, 这种模型所导致的脑机制变化容易与恐惧情绪混淆。上述所有模型都需要比较长的压力刺激训练和测试阶段, 而有一些模型可以省略训练阶段, 直接测试动物的某些指标, 进而区分出不同抗逆力水平的个体。比如急性应激(acute stress)模型, 根据动物在急性压力刺激下的反应来判定其抗逆力水平(El Yacoubi et al., 2003)——可根据小鼠在悬尾测试和强迫游泳中的表现直接区分出高、低抗逆力组, 但急性压力下的动物反应不能简单地归因于抗逆力的高低, 因此这类模型较少被采用。

2 心理韧性或抗逆力的神经机制

近 10 年来, 心理韧性或抗逆力的神经机制研究取得了巨大进步, 人们已经不满足于心理韧性或抗逆力有关脑区的探索, 其脑区间的环路机制成为了新的研究热点、重点。一种复杂的高级认知或情感行为绝不仅仅由某个或某些脑区独立调控, 脑区之间的连接、投射对行为的最终表现同样至关重要。

2.1 不同心理韧性或抗逆力的脑区活动差异

2.1.1 mPFC 的活动强弱影响心理韧性的高低

近年来以人类、非人类哺乳动物等物种的研究都证明了不同心理韧性或抗逆力拥有不同的神经机制。采用多种动物模型(CSDS、CMS 等)的研究发现, 相对于对照组小鼠, 易感小鼠的腹侧 mPFC 的神经活动以及表示神经元活动水平高低的早期蛋白基因表达(比如, c-Fos 蛋白)都更低(Covington et al., 2010), 通过光遗传增加 mPFC 的活动将逆转易感小鼠表现出的多种负性行为, 并且此结果与针对抑郁症患者的一些临床研究结果一致(Adamec, Toth, Haller, Halasz, & Blundell, 2012; Covington et al., 2010)。这些结果说明 mPFC 可能是不同抗逆力神经机制差异的重要脑区, 其活动的减弱可能导致小鼠抗逆力下降, 增强其活动有助于改善负性行为并提高抗逆力。

也有研究认为 mPFC 活动增强将导致抗逆力降低。通过深部脑刺激(deep brain stimulation)抑制 mPFC 的活动将缓解抑郁个体或小鼠的负性症状(Covington et al., 2010; Warden et al., 2012), 并且采用 LH 动物模型的研究发现, 增强驱动 mPFC 神经元的兴奋性突触输入将使小鼠易患习得性无助, 并导致高抗小鼠转变为易感小鼠(Wang, Perova, Arenkiel, & Li, 2014)。在一些抑郁症、PTSD 患者身上也发现了与此一致的结果(Drevets, Savitz, & Trimble, 2008; Hamani et al., 2011)。

我们认为, mPFC 以貌似矛盾的方式影响抗逆力水平的原因可能是实验范式的不同。CSDS 等范式给动物施加的压力时长远大于 LH, 并且压力形式也不同, CSDS 主要是来源于凶猛的 CD1 大鼠的社交、生存环境方面的慢性长期压力, 而 LH 主要是在对抗负性刺激(如电击)时的急性应激压力, 虽然二者最终都会反映在其抗逆力表现上, 但脑应对不同压力刺激的方式有差异。此外, 也有动物实验表明, 对于不同的、特定的压力形式下, mPFC 的不同亚区对抗逆力有着不同的调控作用(Adamec et al., 2012; Ressler & Mayberg, 2007)。所以, 深入了解不同物种、不同实验范式的心理韧性或抗逆力研究, 继而进行系统性的整合是未来不可避免的研究方向。

2.1.2　奖赏环路所含脑区是介导心理韧性的核心结构

虽然动物实验表明 mPFC 对不同抗逆力的调控十分重要, 但根据近年来的相关研究, 与抗逆力关联最为密切的脑区是奖赏环路(reward circuits)。奖赏环路是指与奖赏及厌恶有关的脑区及其组成的脑环路, 主要包括 ACC、腹侧纹状体(ventral striatum)、眶额皮层(orbital frontal cortex)、腹侧苍白球(ventral pallidum)以及中脑多巴胺系统等众多脑区(Haber & Knutson, 2010)。近年来中脑五羟色胺系统的核心脑区中缝背核(dorsal raphe nucleus, DRN)也被证明与奖赏相关行为有关(Haber & Knutson, 2010; Li et al., 2016; Liu et al., 2014; Wang et al., 2017)。奖赏环路中的海马、NAc、VTA、DRN 与心理韧性或抗逆力关系最为密切。

VTA 和 NAc 是近年来抗逆力研究中最受关注的两个脑区。VTA 的多巴胺能神经元有两种动作电位发放模式：低频率的紧张性发放(tonic firing)和高频率的相位性发放(phasic firing) (Grace, West, Ash, Moore, & Floresco, 2003), 光遗传激发多巴胺能神经元相位性发放, 而非紧张性发放, 可以迅速使 CSDS 模型小鼠展现出社交回避增加、糖水偏好减弱等易感现象(Razzoli, Andreoli, Michielin, Quarta, & Sokal, 2011)。NAc 是 VTA 的主要投射脑区之一, 阻断 NAc 的 AMPA 受体可以提高抗逆力, 并且 NAc 的基因表达模式(如 Dnmt3a 基因)影响着小鼠抗逆力的性别差异(Hodes et al., 2015; Vialou et al., 2010)。虽然 VTA 和 NAc 的功能活动参与调控抗逆力, 但目前对 VTA 所接收的神经输入以及 NAc 的下行功能环路如何介导抗逆力依然缺乏有说服力的研究。

2.1.3　海马参与调控抗逆力

海马的体积、投射连接、受体类型都可能参与抗逆力的调控。海马直接或间接地和压力的效应器“下丘脑−垂体−肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis)”形成多突触连接, 并且主要通过糖皮质激素受体(glucocorticoid receptors)和盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptors)对 HPA 轴的压力反应进行负反馈调节(Franklin, Saab, & Mansuy, 2012; Levone, Cryan, & O'Leary, 2015)。fMRI 研究证明, 对于经受了 CSDS 之后的小鼠, 其海马 CA3 区的体积与社交回避的严重程度呈负相关, 并且类似的结构变化在海马与 VTA、海马与扣带回、海马与下丘脑之间同步发生(Anacker et al., 2016), 说明海马可能与其他脑区协作来调控抗逆力, 但有关人类抑郁情绪的研究得到了与动物研究不一致的结果。相对于健康人群, 抑郁被试的海马体积反而更小(MacQueen et al., 2003)。跨物种的差异、压力刺激形式的不同可能是这一矛盾的结果的原因之一, 并且人类适应压力的过程可能导致结果的多样化。一项长达两年的纵向研究显示, 不论是陷入抑郁情绪的被试还是健康被试, 其生活中遭受的负性压力事件数量都与海马体积正相关(Zannas et al., 2013)。所以, 压力对海马体积的影响是多种复杂因素的共同结果, 还可能存在着物种间的差异。但尤其需要注意的是, 仅仅通过脑区整体层面的研究只能得到海马与压力的相关关系, 得益于无创性研究手段的进步, 未来的心理韧性研究会在更微观的水平上阐述其因果关系。此外, 抗逆力的研究还发现, 分布于海马的不同亚型的 $GABA_B$ 受体、5-HT 受体亚型 5-HT1A 对抗逆力的行为表现有着不同的作用, 单一性的敲除这些不同亚型的受体都会使小鼠展现出易感相关的负性行为(Mineur et al., 2015; O’Leary et al., 2014)。

上述研究侧重从海马的解剖结构角度评估对抗逆力的影响, 目前仍缺少从功能连接角度开展的研究, 比如在活体动物上直接使用光遗传技术干预上述受体参与的神经投射, 以判断这些受体亚型对于正常功能的意义。

结合海马和 mPFC 不同亚区的研究, 说明仅

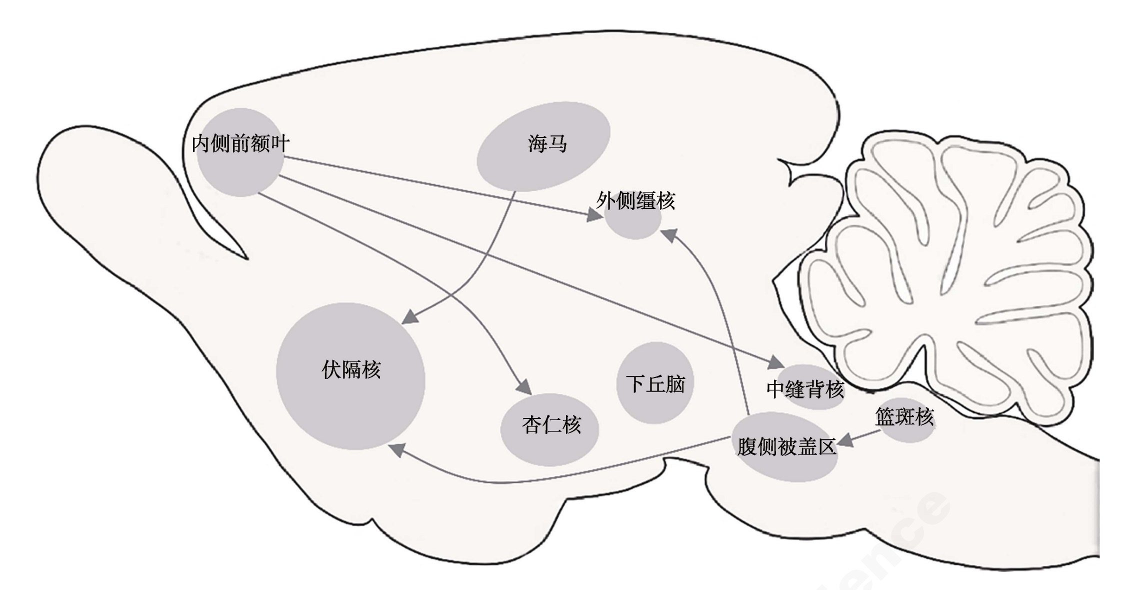


图 1 小鼠抗逆力的神经环路图。激活或抑制两个脑区之间的投射可以调控小鼠的抗逆力行为表型(修改自 Russo & Nestler, 2013)。

仅观测脑区的整体活动对阐明心理韧性或抗逆力的神经机制是远远不够的，脑区内部的不同亚区、受体的不同亚型，还有脑区内部不同的神经递质变化都可能产生不同的调控作用，而深入阐释脑区内更精准的活动机制主要取决于研究技术的进步。

2.2 抗逆力的脑环路机制

2.2.1 mPFC 的下行环路

mPFC 向中脑、后脑以及脑干等区域有着广泛的投射(图 1)，并且可以抑制压力导致的 HPA 轴反应，避免适应不良(Diorio, Viau, & Meaney, 1993; Franklin et al., 2012; Wang et al., 2014)。mPFC 的谷氨酸能神经元投射至外侧缰核(lateral habenula, LHb)，利用光遗传技术特异性激活此通路导致小鼠产生抑郁样反应(Li et al., 2011; Warden et al., 2012)，激活 mPFC 投射至杏仁核(amygdala)的 GABA 能神经元也会产生类似效果(Martinez et al., 2013; Moscarello & LeDoux, 2013)，说明 mPFC 的谷氨酸能和 GABA 能输出都通过调控其下行脑区而影响抗逆力相关的行为表现，但目前尚不清楚不同递质介导的行为表型间的关系。此外，mPFC 投射至 DRN 的谷氨酸能神经元被激发后却提高了小鼠的高抗表现(Warden et al., 2012)，因此，同一脑区对不同下行脑区发出的投射对抗逆力可能有不同的调控作用，一种调控作用的实现取决于特定类型神经元在特定脑区间的活动，对同一脑区进行结构上的细分并对其神经输入与输出进行整体性的干预才有望更有效地改善抗逆力的行为表现。需要指出的是，以上研究都是以小鼠为研究对象，目前还缺乏以人类或非人灵长类为被试的心理韧性的神经环路研究。

2.2.2 海马-NAc

以不同形式干预动物的海马向 NAc 的投射对抗逆力有不同的调控作用。采用 CSDS 模型的小鼠研究表明，相比于对照组，高抗小鼠的腹侧海马(ventral hippocampus, vHIP)活动减弱，易感小鼠却没有显著差异(Bagot et al., 2015)。利用光遗传技术激活腹侧海马投射至 NAc 的谷氨酸能神经元，结果发现小鼠的抗逆力发生变化：当光遗传长时间抑制 vHIP-NAc 环路时，小鼠的抗逆力增高，而短时间急剧增强 vHIP-NAc 环路活动却效果相反，并且这种效果仅仅存在于 vHIP-NAc 环路，以同样的方式干预 mPFC-NAc 或基底外侧杏仁核(basolateral amygdala)-NAc 环路都不会产生类似的行为反应(Bagot et al., 2015)。这些结果说明，同一神经环路以不同形式被激活可能产生不同的调控作用，时间因素不可忽略。

2.2.3 VTA-NAc

如前所述，VTA 的多巴胺能神经元的动作电位不同发放模式影响小鼠抗逆力的高低，进一步

研究发现，通过光遗传激活 VTA 投射至 NAc 的多巴胺能神经元相位性发放导致小鼠更加易感，而激活 mPFC 投射至 NAc 的环路却不会产生类似的效果(Razzoli et al., 2011)，这说明 VTA-NAc 环路对于动物抗逆力的调控可能有着不可取代的独特作用，但对于遭受同样 CSDS 刺激的大鼠，其 VTA 发放频率并未增加，由此看来 VTA 的电生理活动与抗逆力的关系可能存在物种特异性。此外，对于采用 CMS 模型的小鼠，光遗传激活其 VTA 多巴胺能神经元相位性发放改善了小鼠原有的抑郁样行为(Tye et al., 2013)，因此，VTA 多巴胺能神经元的活动与压力适应行为间并非固定的一一对应关系，最终的压力适应结果取决于压力形式、神经元发放类型及压力激活的脑神经环路等多种因素的整合。

VTA 从其他脑区接收的神经输入同样可以影响小鼠的行为表现。蓝斑(locus coeruleus)与 VTA 存在着直接的解剖上的连接(Chandler, Lamperski, & Waterhouse, 2013)和复杂的功能传继(Guiard, El Mansari, & Blier, 2008)，比如去甲肾上腺素能神经元(noradrenergic neurons)，抑制蓝斑投射至 VTA 的去甲肾上腺素能神经元通路，结果导致 CSDS 压力下的小鼠抗逆力更高，并且该通路被抑制后 VTA 投射至 NAc 的多巴胺能神经元活动也会减弱(Isingrini et al., 2016)。此外，传统的抑郁症治疗主要围绕着 5-HT 系统以及奖赏相关脑区，去甲肾上腺素能神经元调控抗逆力的发现为人类抑郁症的治疗提供了新的可能性靶点。这一研究显示了 VTA 上游脑区对 VTA、NAc 两大抗逆力相关脑区的重要调控作用，但这一机制的发现目前仅仅局限于 CSDS 类似的慢性压力模型，在急性压力情境中蓝斑的调控作用是否依然有效尚待探索。

2.3　高抗动物可能具备特异神经特征

近年来，对于不同抗逆力的动物，针对以 VTA-NAc 为代表的多巴胺能系统的研究揭示出高抗动物拥有着不同于易感动物以及正常群体的特异性机制。研究表明，不论是在体记录还是体外记录，采用 CSDS 模型的易感小鼠，其 VTA 多巴胺能神经元的动作电位发放频率都显著增高，而高抗小鼠则保持正常，并且 VTA 多巴胺能神经元的发放频率与社交回避的严重程度正相关(Cao et al., 2010; Feder et al., 2009; Krishnan et al., 2007)。长期使用抗抑郁药物氟西汀(fluoxetine)对易感小鼠进行治疗或光遗传激活其 VTA 多巴胺能神经元，最后完全逆转了本有的多种负性伤害和行为反应，但急性、短期的氟西汀治疗则没有该效果(Cao et al., 2010; Chaudhury et al., 2013)。这些研究虽然说明了高抗性有着不同于易感动物的神经机制变化，但结果之间存在矛盾：为何易感小鼠相比于高抗小鼠 VTA 发放频率更高，但使用光遗传进一步兴奋其 VTA 活动却改善了其本有的负性伤害？Friedman 等人后续的一项研究在更微观的层面上解释了这一脑区整体活动的矛盾现象(Allyson K. Friedman et al., 2014)。Friedman 等人发现，相比于对照组，易感小鼠 VTA 多巴胺能神经元过度活跃(hyperactivity)并伴随着神经元中超极化激活的阳离子电流显著增大，其中钾(K^+)通道电流的增大十分重要，但令人意外的是，高抗小鼠 VTA 多巴胺能神经元中超极化电流更大(Allyson K. Friedman et al., 2014)。进一步研究发现，高抗小鼠 VTA 多巴胺能神经元中更大的超极化电流会导致多巴胺能神经元更高频率的发放，但高抗小鼠神经元中增大的 K^+电流会同时诱发自我调整机制(self-tuning mechanism)，使过度活跃的神经发放回归正常。进一步增大易感小鼠的超极化电流或光遗传进一步增强其 VTA 多巴胺能神经元发放，结果发现其本有的抑郁样行为被有效改善，从而为自我调整机制提供了证据(Allyson K. Friedman et al., 2014)。后来的研究也得到了和自我调整机制相一致的结果。为易感小鼠注射一种慢电压激活的 K^+通道(KCNQ)开放剂(opener)瑞替加滨(retigabine)，导致其 VTA 多巴胺能神经元 KCNQ 过表达，结果使其本有的神经元过度发放回归正常、抑郁样行为也被有效改善(Allyson K Friedman et al., 2016)。这些研究说明, KCNQ 可能作为改善人类心理韧性的新靶点。但更为重要的是，这些研究论证了一个新观点：高抗和易感动物并非是压力适应的两个极端，改善或逆转易感个体的负性表现并不等同于高抗或达到了普遍的正常水准，高抗个体在特定压力情形下的适应有其独特的机制。

在高抗动物拥有特异性神经机制的论点提出之前，有学者以人类为研究对象提出了类似观点。于肖楠和张建新在论述“resilience”译法时认为，心理韧性不仅意味着个体能在重大创伤或应激之后恢复最初的状态，更强调个体在挫折后的

成长和新生，这也是 resilience 被译为“韧性”的最大原因(于肖楠，张建新，2005)，但这种观点的根据是中国文化以及一些行为层面的证据。从 2012 年研究者第一次依据神经机制方面的证据，提出“高抗动物可能有着不同于易感以及正常群体的独特机制” (Russo et al., 2012)，到 2014 年高抗的特异性神经机制被明确揭示，围绕该论点的探讨越来越多，这不仅为改善心理韧性的干预疗法提供了新思路，也为相关精神障碍药物的开发提供了新的潜在靶点。

3 总结与展望

压力对人类身心健康、认知能力以及情绪稳定有巨大的影响，并且在保护个体远离压力相关的精神疾病方面具有重要作用(McEwen et al., 2015)，其行为表现与众多高级认知机能或情绪有关，比如认知重评(Cognitive reappraisal)、乐观主义(optimism)、积极的处理策略(active coping strategies)等(Feder et al., 2009)，最终导致其神经机制异常复杂也是情理之中。早期的韧性研究主要关注于高韧性与易感性的差异，近些年的研究则转向理解心理韧性对压力的具体适应过程，从而寻找更好的改善手段以及对压力相关疾病的治疗方法。2010 年以来，依据抗逆力动物模型的研究，提出了“高抗动物可能有着不同于易感以及正常群体的独特机制”的观点，同时揭示了去甲肾上腺素能神经元、KCNQ 等潜在的药物靶点，使人们对心理韧性的压力适应机制有了更加清晰的认识。在取得显著进展的同时，有一些问题还需要被注意，并在未来着力进行解决。

首先，目前有关心理韧性神经机制的研究大多以非人类哺乳动物为研究对象，以人类为直接研究对象、针对其韧性的神经机制的研究还比较少。虽然非人类哺乳动物与人类有着进化上共享的神经机制，但并非简单的对应关系，抗逆力研究得出的、被广泛承认的结果应该如何迁移到人类身上，进而拓展对人类心理韧性神经机制的认识，这仍然是一大问题。fMRI、深部脑刺激、脑磁图等无创探索人类神经活动的技术，与神经科学众多有创但十分有力的方法结合，将是解决这一问题的有效途径。再次，运用多种抗逆力动物模型得出的结果存在着自相矛盾的现象，整合并制定抗逆力研究的统一标准是十分必要的。最后，也是最关键的问题，既然单纯的逆转易感所表现出来的负性伤害并不等同于高抗，那么从生理机制的角度出发，如何看待高抗与易感的关系将对如何改善心理韧性或抗逆力的尝试产生重要影响。未来应整合多方技术与资源，对这些问题进行更具生态效度的探究。

参考文献

刘伟伟，汪海彬，李梅，黄丽. (2017). 心理弹性的国内外研究回顾及展望. *宁波大学学报(教育科学版), 39*(1), 18–23.

马伟娜，桑标，洪灵敏. (2008). 心理弹性及其作用机制的研究述评. *华东师范大学学报(教育科学版) 26*(1), 89–96.

席居哲，左志宏，Wei, W. (2012). 心理韧性研究诸进路. *心理科学进展, 20*(9), 1426–1447.

于肖楠，张建新. (2005). 韧性(resilience)——在压力下复原和成长的心理机制. *心理科学进展, 13*(5), 658–665.

朱清，范方，郑裕鸿，孙仕秀，张露，田卫卫. (2012). 心理弹性在负性生活事件和抑郁症状之间的中介和调节：以汶川地震后的青少年为例. *中国临床心理学杂志, 20*(4), 514–517.

Adamec, R., Toth, M., Haller, J., Halasz, J., & Blundell, J. (2012). A comparison of activation patterns of cells in selected prefrontal cortical and amygdala areas of rats which are more or less anxious in response to predator exposure or submersion stress. *Physiology & Behavior, 105*(3), 628–638.

Alves, N. D., Correia, J. S., Patrício, P., Mateus-Pinheiro, A., Machado-Santos, A. R., Loureiro-Campos, E., ... Pinto, L. (2017). Adult hippocampal neuroplasticity triggers susceptibility to recurrent depression. *Translational Psychiatry, 7*(3), e1058.

Anacker, C., Scholz, J., O'Donnell, K. J., Allemang-Grand, R., Diorio, J., Bagot, R. C., ... Meaney, M. J. (2016). Neuroanatomic differences associated with stress susceptibility and resilience. *Biological Psychiatry, 79*(10), 840–849.

Bagot, R. C., Parise, E. M., Peñna, C. J., Zhang, H-X., Maze, I., Chaudhury, D., ... Nestler, E. J. (2015). Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression. *Nature Communications, 6*, 7062.

Berton, O., Covington, H. E., Ebner, K., Tsankova, N. M., Carle, T. L., Ulery, P., ... Nestler, E. J. (2007). Induction of delta FosB in the periaqueductal gray by stress promotes active coping responses. *Neuron, 56*(3), 574–574.

Brachman, R. A., McGowan, J. C., Perusini, J. N., Lim, S. C., Pham, T. H., Faye, C., ... Denny, C. A. (2016). Ketamine as a prophylactic against stress-induced depressive-like

behavior. *Biological Psychiatry, 79*(9), 776–786.

Burt, K. B., Whelan, R., Conrod, P. J., Banaschewski, T., Barker, G. J., Bokde, A. L. W., ... Consortium, I. (2016). Structural brain correlates of adolescent resilience. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 57*(11), 1287–1296.

Cao, J.-L., Covington, H. E., Friedman, A. K., Wilkinson, M. B., Walsh, J. J., Cooper, D. C., ... Han, M.-H. (2010). Mesolimbic dopamine neurons in the brain reward circuit mediate susceptibility to social defeat and antidepressant action. *Journal Of Neuroscience, 30*(49), 16453–16458.

Chandler, D. J., Lamperski, C. S., & Waterhouse, B. D. (2013). Identification and distribution of projections from monoaminergic and cholinergic nuclei to functionally differentiated subregions of prefrontal cortex. *Brain Research, 1522*, 38–58.

Chang, C-H., & Grace, A. A. (2014). Amygdala-ventral pallidum pathway decreases dopamine activity after chronic mild stress in rats. *Biological Psychiatry, 76*(3), 223–230.

Chaudhury, D., Walsh, J. J., Friedman, A. K., Juarez, B., Ku, S. M., Koo, J. W., ... Han, M-H. (2013). Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature, 49*(7433), 532–536.

Covington. H. E., Lobo, M. K., Maze, I., Vialou, V., Hyman, J. M., Zaman, S., ... Nestler, E. J. (2010). Antidepressant effect of optogenetic stimulation of the medial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience, 30*(48), 16082–16090.

Diorio, D., Viau, V., & Meaney, M. J. (1993). The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *The Journal of Neuroscience, 13*(9), 3839–3847.

Drevets, W. C., Savitz, J., & Trimble, M. (2008). The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr, 13*(8), 663–681.

El Yacoubi, M., Bouali, S., Popa, D., Naudon, L., Leroux-Nicollet, I., Hamon, M., ... Vaugeois, J. M. (2003). Behavioral, neurochemical, and electrophysiological characterization of a genetic mouse model of depression. *Proc Natl Acad Sci USA, 100*(10), 6227–6232.

Ergang, P., Vodička, M., Soták, M., Klusoňová, P., Behuliak, M., Řeháková, L., ... Pácha, J. (2015). Differential impact of stress on hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Gene expression changes in Lewis and Fisher rats. *Psychoneuroendocrinology, 53*, 49–59.

Feder, A., Nestler, E. J., & Charney, D. S. (2009). Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nature Reviews Neuroscience, 10*(6), 446–457.

Fletcher, D., & Sarkar, M. (2013). Psychological resilience: A review and critique of definitions, concepts, and theory. *European Psychologist, 18*(1), 12–23.

Franceschelli, A., Herchick, S., Thelen, C., Papadopoulou-Daifoti, Z., & Pitychoutis, P. M. (2014). Sex differences in the chronic mild stress model of depression. *Behavioural Pharmacology, 25*(5–6), 372–383.

Francis, T. C., Chandra, R., Friend, D. M., Finkel, E., Dayrit, G., Miranda, J., ... Lobo, M. K. (2015). Nucleus accumbens medium spiny neuron subtypes mediate depression-related outcomes to social defeat stress. *Biological Psychiatry, 77*(3), 212–222.

Franklin, T. B., Saab, B. J., & Mansuy, I. M. (2012). Neural mechanisms of stress resilience and vulnerability. *Neuron, 75*(5), 747–761.

Friedman, A. (2014). Jump-starting natural resilience reverses stress susceptibility. *Science, 346*(6209), 555.

Friedman, A. K., Juarez, B., Ku, S. M., Zhang, H., Calizo, R. C., Walsh, J. J., ... Dietz, D. M. (2016). KCNQ channel openers reverse depressive symptoms via an active resilience mechanism. *Nature Communications, 7*, 11671.

Friedman, A. K., Walsh, J. J., Juarez, B., Ku, S. M., Chaudhury, D., Wang, J., ... Han, M.-H. (2014). Enhancing depression mechanisms in midbrain dopamine neurons achieves homeostatic resilience. *Science, 344*(6181), 313–319.

Golden, S. A., Covington Ⅲ, H. E., Berton, O., & Russo, S. J. (2011). A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. *Nat Protoc, 6*(8), 1183–1191.

Grace, A. A., West, A., Ash, B., Moore, H., & Floresco, S. B. (2003). Tonic versus phasic DA release in the nucleus accumbens is differentially regulated by pathways that selectively alter DA neuron spontaneous activity and burst firing. *Schizophrenia Research, 60*(1), 106–107.

Guiard, B. P., El Mansari, M., & Blier, P. (2008). Cross-talk between dopaminergic and noradrenergic systems in the rat ventral tegmental area, locus ceruleus, and dorsal hippocampus. *Molecular Pharmacology, 74*(5), 1463–1475.

Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology, 35*(1), 4–26.

Hamani, C., Mayberg, H., Stone, S., Laxton, A., Haber, S., & Lozano, A. M. (2011). The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biological Psychiatry, 69*(4), 301–308.

Han, M.-H., & Nestler, E. J. (2017). Neural substrates of depression and resilience. *Neurotherapeutics, 14*(3), 677–686.

Hill, M. N., Hellemans, K. G. C., Verma, P., Gorzalka, B. B., & Weinberg, J. (2012). Neurobiology of chronic mild stress: Parallels to major depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 36*(9), 2085–2117.

Hodes, G. E., Pfau, M. L., Purushothaman, I., Ahn, H. F., Golden, S. A., Christoffel, D. J., ... Russo, S. J. (2015).

Sex differences in nucleus accumbens transcriptome profiles associated with susceptibility versus resilience to subchronic variable stress. *Journal of Neuroscience, 35*(50), 16362–16376.

Iñiguez, S. D., Riggs, L. M., Nieto, S. J., Dayrit, G., Zamora, N. N., Shawhan, K. L., ... Warren, B. L. (2014). Social defeat stress induces a depression-like phenotype in adolescent male c57BL/6 mice. *Stress-the International Journal on the Biology of Stress, 17*(3), 247–255.

Isingrini, E., Perret, L., Rainer, Q., Amilhon, B., Guma, E., Tanti, A., ... Giros, B. (2016). Resilience to chronic stress is mediated by noradrenergic regulation of dopamine neurons. *Nature Neuroscience, 19*(4), 560–563.

Johnson, D. C., Thom, N. J., Stanley, E. A., Haase, L., Simmons, A. N., Shih, P. A., ... Paulus, M. P. (2014). Modifying resilience mechanisms in at-risk individuals: A controlled study of mindfulness training in Marines preparing for deployment. *Am J Psychiatry, 171*(8), 844–853.

Krishnan, V., Han, M-H., Graham, D. L., Berton, O., Renthal, W., Russo, S. J., ... Nestler, E. J. (2007). Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell, 131*(2), 391–404.

Levone, B. R., Cryan, J. F., & O'Leary, O. F. (2015). Role of adult hippocampal neurogenesis in stress resilience. *Neurobiology of Stress, 1*, 147–155.

Li, B., Piriz, J., Mirrione, M., Chung, C., Proulx, C. D., Schulz, D., ... Malinow, R. (2011). Synaptic potentiation onto habenula neurons in the learned helplessness model of depression. *Nature, 470*(7335), 535–539.

Li, Y., Zhong, W. X., Wang, D. Q., Feng, Q. R., Liu, Z. X., Zhou, J. F., ... Luo, M. M. (2016). Serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus encode reward signals. *Nature Communications, 7*, 10503.

Liu, Z. X., Zhou, J. F., Li, Y., Hu, F., Lu, Y., Ma, M., ... Luo, M. M. (2014). Dorsal raphe neurons signal reward through 5-HT and glutamate. *Neuron, 81*(6), 1360–1374.

MacQueen, G. M., Campbell, S., McEwen, B. S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R. T., ... Young, L. T. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of Anerica, 100*(3), 1387–1392.

Martinez, R. C. R., Gupta, N., Lázaro-Muñoz, G., Sears, R. M., Kim, S., Moscarello, J. M., ... Cain, C. K. (2013). Active vs. reactive threat responding is associated with differential c-Fos expression in specific regions of amygdala and prefrontal cortex. *Learning & Memory, 20*(8), 446–452.

Masten, A. S. (2001). Ordinary magic: Resilience processes in development. *American Psychologist, 56*(3), 227–238.

McEwen, B. S., Bowles, N. P., Gray, J. D., Hill, M. N., Hunter, R. G., Karatsoreos, I. N., & Nasca, C. (2015). Mechanisms of stress in the brain. *Nature Neuroscience, 18*(10), 1353–1363.

Mineur, Y. S., Einstein, E. B., Bentham, M. P., Wigestrand, M. B., Blakeman, S., Newbold, S. A., & Picciotto, M. R. (2015). Expression of the 5-HT1A serotonin receptor in the hippocampus is required for social stress resilience and the antidepressant-like effects induced by the nicotinic partial agonist cytisine. *Neuropsychopharmacology, 40*(4), 938–946.

Moscarello, J. M., & LeDoux, J. E. (2013). Active avoidance learning requires prefrontal suppression of amygdala-mediated defensive reactions. *Journal Of Neuroscience, 33*(9), 3815–3823.

O'Leary, O. F., Felice, D., Galimberti, S., Savignac, H. M., Bravo, J. A., Crowley, T., ... Cryan, J. F. (2014). $GABA_{B(1)}$ receptor subunit isoforms differentially regulate stress resilience. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 111*(42), 15232–15237.

Razzoli, M., Andreoli, M., Michielin, F., Quarta, D., & Sokal, D. M. (2011). Increased phasic activity of VTA dopamine neurons in mice 3 weeks after repeated social defeat. *Behavioural Brain Research, 218*(1), 253–257.

Ressler, K. J., & Mayberg, H. S. (2007). Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: From the laboratory to the clinic. *Nature Neuroscience, 10*(9), 1116–1124.

Russo, S. J., Murrough, J. W., Han, M. H., Charney, D. S., & Nestler, E. J. (2012). Neurobiology of resilience. *Nature Neuroscience, 15*(11), 1475–1484.

Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience, 14*(9), 609–625.

Santarelli, S., Zimmermann, C., Kalideris, G., Lesuis, S. L., Arloth, J., Uribe, A., ... Schmidt, M. V. (2017). An adverse early life environment can enhance stress resilience in adulthood. *Psychoneuroendocrinology, 78*, 213–221.

Steimer, T., & Driscoll, P. (2005). Inter-individual vs line/strain differences in psychogenetically selected Roman High-(RHA) and Low-(RLA) Avoidance rats: Neuroendocrine and behavioural aspects. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 29*(1), 99–112.

Tye, K. M., Mirzabekov, J. J., Warden, M. R., Ferenczi, E. A., Tsai, H. C., Finkelstein, J., ... Deisseroth, K. (2013). Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature, 493*(7433), 537–541.

Vialou, V., Robison, A. J., Laplant, Q. C., Covington Ⅲ, H. E., Dietz, D. M., Ohnishi, Y. N., ... Nestler, E. J. (2010). DeltaFosB in brain reward circuits mediates resilience to

stress and antidepressant responses. *Nature Neuroscience, 13*(6), 745–752.

Wang, D. Q., Li, Y., Feng, Q. R., Guo, Q. C., Zhou, J. F., & Luo, M. M. (2017). Learning shapes the aversion and reward responses of lateral habenula neurons. *Elife, 6, e23045*.

Wang, M., Perova, Z., Arenkiel, B. R., & Li, B. (2014). Synaptic modifications in the medial prefrontal cortex in susceptibility and resilience to stress. *Journal Of Neuroscience, 34*(22), 7485–7492.

Warden, M. R., Selimbeyoglu, A., Mirzabekov, J. J., Lo, M., Thompson, K. R., Kim, S-Y., ... Deisseroth, K. (2012). A prefrontal cortex-brainstem neuronal projection that controls response to behavioural challenge. *Nature, 492*(7429), 428–432.

Zannas, A. S., McQuoid, D. R., Payne, M. E., Steffens, D. C., MacFall, J. R., Ashley-Koch, A., & Taylor, W. D. (2013). Negative life stress and longitudinal hippocampal volume changes in older adults with and without depression. *Journal of Psychiatric Research, 47*(6), 829–834.

The neural mechanism underlying resilience

LIU Haoran[1]; ZHANG Chenfeng[1]; YANG Li[1,2]

([1] *School of Psychology, South China Normal University, Guangzhou* 510631, *China*)

([2] *Institute for Brain Research and Rehabilitation, South China Normal University, Guangzhou* 510631, *China*)

Abstract: The resilience refers to the effective adaptation of individuals to stress circumstances. Of note, two different Chinese terms were used in this review to distinguish “resilience” in between humans and animals. Numerous studies have shown that medial prefrontal cortex, hippocampus and other brain areas involved in reward circuits mediate resilience. In addition, the adaptive brain mechanisms may differ in susceptible individuals compared to resilient ones. In combination with the ethical and experimental findings in humans, the results from animal research toward understanding the mechanism of resilience will provide important reference and neural basis to improve human resilience.

Key words: resilience; stress adaptation; reward circuits; neural mechanism